

JP2004123633

Publication Title:

PREPARATION FOR EXTERNAL USE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a preparation for external use having a combination of both advantages of ointment and plaster, externally applicable to an uneven surface of the skin in high affinity and having sustainable efficacy with no preparation loss due to coming off by rubbing with underwear, or the like.

SOLUTION: The preparation for external use comprises an emulsion-type adhesive ingredient, or the like, water and a medicinal ingredient. This preparation is, when applied, evaporated to dryness to form a firm coating film on the skin.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-123633

(P2004-123633A)

(43) 公開日 平成16年4月22日(2004. 4. 22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/107	A 6 1 K 9/107	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/196	A 6 1 K 31/196	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/405	A 6 1 K 31/405	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-291463 (P2002-291463)	(71) 出願人	302005628
(22) 出願日	平成14年10月3日 (2002. 10. 3)		株式会社 メドレックス
			香川県東かがわ市松原1055番地
		(72) 発明者	▲浜▼本 英利
			徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-2
			4
		(72) 発明者	山崎 啓子
			香川県大川郡大内町町田313-31
		(72) 発明者	横山 英輝
			徳島県徳島市末広五丁目1番12-5-1
			03
		(72) 発明者	平田 彰彦
			徳島県鳴門市撫美町立岩字元地87番地3
			02
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 外用製剤

(57) 【要約】

【課題】本発明の解決課題は、軟膏剤の長所と硬膏剤の長所を併せ持つ、皮膚の凹凸面に対して親和性良く外用でき、衣服などにこすれてとれていくなとして製剤が目減りせず薬効の持続性を持った外用製剤を提供することにある。

【解決手段】本発明の外用製剤はエマルジョン型接着成分等と水および薬効成分を含有し、皮膚に塗布後、皮膚上で乾固し強固な被膜形成をせしめることにより本課題を達成した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

エマルジョン型接着剤成分又はラテックス型接着剤成分とその分散媒としての水および薬効成分を含むことを特徴とする外用製剤。

【請求項2】

前記エマルジョン型接着剤成分又はラテックス型接着剤成分として、酢酸ビニル樹脂系、酢酸ビニル-アクリル共重合樹脂系、アクリル共重合樹脂系、酢酸ビニル-パーサチック酸ビニル共重合樹脂系、アクリル-スチレン共重合樹脂系、エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂系、天然ゴム系、合成ゴム系、ウレタン系の何れかの接着剤成分から選ばれた一つ以上のものを用いることを特徴とする請求項1に記載の外用製剤。

10

【請求項3】

前記薬効成分が非ステロイド系消炎鎮痛薬であることを特徴とする請求項1、2に記載の外用製剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は薬効成分を含有した外用製剤に関するものである。さらに詳しくは、軟膏剤と硬膏剤の利点を併せ持ち、薬効、使用形態が著しく改善された外用軟膏製剤に関するものである。

【0002】

20

【従来の技術】

医薬品に使用される外用剤の剤型としてはこれまでエアロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などの比較的可塑性を持っている剤型と硬膏剤、成形パップ剤などの比較的可塑性のない貼付剤に分別できる。

【0003】

軟膏剤などの可塑性を持つ剤型では手や指などの凹凸面の激しい皮膚や伸び縮みをする関節部などの皮膚にその皮膚面に沿って塗布することができ、皮膚との親和性が高い長所を持つ。しかし、軟膏剤などは塗布後に製剤が衣服などにごすれて物理的にとれて製剤が目減りしていくので薬効の持続は短く、また衣服などを汚す場合も多いなど塗布後に短所をもつことが考えられる。

30

【0004】

一方、貼付剤などの比較的可塑性のない製剤は物理的に目減りするようなことはなく、薬効の持続性があり、衣類を汚す心配も少ない長所を持つ。しかし、貼付剤は凹凸の激しい皮膚には貼付しづらく、伸び縮みのある関節部には貼付してもはがれやすいという短所を持つ。

【0005】

これら製剤の長所をあわせたような外用製剤は未だ良いものがなく、またそのような外用製剤の登場が望まれている。すなわち、皮膚の凹凸面に対して親和性良く外用でき、衣服などにごすれてとれていくなどして製剤が目減りせず衣服を汚さず、薬効の持続性を持った外用製剤の登場が望まれている。また、軟膏剤などを塗布した後に布などで覆う方法もあるが、作業性に問題がある。

40

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

上記のような状況から、軟膏剤の長所と硬膏剤の長所を併せ持つ外用製剤の登場が望まれていた。そこで本発明の解決課題は、皮膚の凹凸面に対して親和性良く外用でき、衣服などにごすれてとれていくなどして製剤が目減りせず薬効の持続性を持った外用製剤を提供することにある。

斯かる目的を解決するために本発明者らは、外用剤の投与作業時においては軟膏状または液状で、作業後、貼付剤状となることによって、軟膏剤の長所と硬膏剤の長所を併せ持つ外用製剤を提供することができると考え検討したところ、エマルジョン型接着剤などの水

50

分が蒸散すると強固な被膜形成する現象を利用することにより本課題を解決するに至った。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明の外用製剤はエマルジョン型接着成分又はラテックス型接着成分と水および薬効成分を含むことを特徴とする。

【0008】

上記エマルジョン型接着成分又はラテックス型接着成分としては酢酸ビニル樹脂系、酢酸ビニル-アクリル共重合樹脂系、アクリル共重合樹脂系、酢酸ビニル-パーサチク酸ビニル共重合樹脂系、アクリル-スチレン共重合樹脂系、エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂系、天然ゴム系、合成ゴム系、ウレタン系の何れかの接着成分から選ばれた一つ以上のものを用いることが好ましい。

上記薬効成分としては、非ステロイド系消炎鎮痛薬であることが好ましく、なかでもインドメタシン、ジクロフェナクナトリウムが好適である。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の外用製剤の特徴は、製剤の皮膚への塗布時において本発明の外用製剤はエマルジョン型接着成分又はラテックス型接着成分が水中で分散した状態の軟膏状または液状で、皮膚の凹凸面に対して親和性良く外用できること、また作業後、皮膚上で製剤中の水分が蒸散することにより、固化し強固な被膜形成し、衣服などにごすれてとれていくなどして製剤が目減りせず薬効の持続性が高いことにある。すなわち、本発明の外用製剤の特徴は、軟膏剤と硬膏剤の長所のみを併せ持つ全く新規な外用製剤であることにある。

【0010】

以下に、本発明の実施形態及びその効果について説明する。

本発明に係るエマルジョン型接着成分又はラテックス型接着成分は通常接着剤として用いられる高分子のうち、その微粒子が分散媒である水に分散する状態が可能な接着成分であれば特に限定はされないが、例えば酢酸ビニル樹脂系、酢酸ビニル-アクリル共重合樹脂系、アクリル共重合樹脂系、酢酸ビニル-パーサチク酸ビニル共重合樹脂系、アクリル-スチレン共重合樹脂系、エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂系、天然ゴム系、合成ゴム系、ウレタン系を挙げることができ、これらより一種または二種以上を選択して使用することが好ましい。特に、固化、被膜形成後、製剤のべたつきが少ないことから、酢酸ビニル樹脂系はより好ましい。

【0011】

ここでエマルジョン接着剤とは接着成分のモノマーを水中で乳化重合させたものをいい、ラテックス型接着剤とは接着剤の微粒子を水中に分散したものをいう。どちらの接着成分を使用しても分散媒として水を使用しているため安全性が高く、また、水洗いによって皮膚より除去しやすい場合が多く、外用に適している。溶剤を使用して接着成分を溶解したものを使用し、外用後に溶剤の気散とともに固化し被膜化する方法も考えられるが、それは安全性が低く、皮膚より除去しづらい場合が多いので、外用に適さない。すなわち、本発明の外用製剤はエマルジョン型接着成分又はラテックス型接着成分とその分散媒としての水を含むことを、言い換えると接着成分の水分分散組成物であることを特徴とすることにより、強固な被膜性、安全性、利便性に非常に優れる。

【0012】

エマルジョン型接着成分又はラテックス型接着成分の配合量としては重量%で10%以上、80%以下が好ましく、10%未満であると水分蒸発後固化しづらく、固化したとしても固化までに時間がかかり好ましくなく、80%を超えると水に分散不可能となるので好ましくない。

【0013】

本発明に係る水分含量としては20%以上、90%以下が好ましく、20%未満であると水に分散不可能となるので好ましくなく、90%を超えると固化までに時間がかかり好ま

しくない。

【0014】

本発明に係る薬効成分としては外用に使用される薬効成分であれば、特に限定はされないが、非ステロイド系消炎鎮痛薬が好ましい。非ステロイド系消炎鎮痛薬としては、例えばインドメタシン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、スプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ロキソプロフェン、フェルビナク、ピロキシカム、アフェキサマクおよびこれらの塩を挙げることができ、これらより一種または二種以上を選択して使用することが好ましい。

本発明の外用製剤の剤型としては本外用剤の主旨から比較的可塑性を持つ剤型であれば特に限定されないが、たとえばエアロソル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などが挙げられる。

10

【0015】

本発明の外用製剤は必要に応じて、水分蒸散促進剤を配合することができる。水分蒸散促進剤を配合することにより、本外用製剤の固化被膜形成までの時間を調整することができる。水分蒸散促進剤としてはエタノールやイソプロパノールなどが挙げられる。

【0016】

本発明の外用製剤は必要に応じて接着剤成分けん濁分散の安定化剤として界面活性剤を配合することができる。界面活性剤としてはポリビニルアルコール、ポリソルベート類、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0017】

本発明の外用製剤は必要に応じて、可塑剤を配合することができる。可塑剤を配合することにより、本外用製剤は固化被膜形成後の製剤の物理的性能を調整することができる。可塑剤としてはミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジイソプロピルなどのエステル類やマクロゴール、脂肪酸、脂肪酸グリセリル、アルコール類などが挙げられる。

20

【0018】

本発明の外用剤には、必要に応じて、賦形剤、着色剤、香料、滑沢剤、結合剤、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤、保存剤、溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、PH調整剤などを通常の配合量で配合できる。

【0019】

【実施例】

次に、実施例および試験例を示し、本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。なお、本実施例および比較例における配合量の値は、全て質量%である。

30

【0020】

【実施例1】

表1の処方にてクリーム状製剤を調製した。

【0021】

【実施例2】

表1の処方にてクリーム状製剤を調整した。

【0022】

【実施例3】

表1の処方にてクリーム状製剤を調整した。

【0023】

【表1】

40

処方

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ケトプロフェン	3		
インドメタシン		1	
ジクロフェナクナトリウム			1
アジピン酸ジイソプロピル	7		
クロタミトン	1		1
マクロゴール	3	3	5
イソプロパノール		5	5
ジイソプロパノールアミン	2	2	
60%酢酸ビニル樹脂エマルション	75	70	80
抗酸化剤	適量	適量	適量
防腐剤	適量	適量	適量
精製水	残量	残量	残量

10

【0024】

【比較例】

表2の処方で、通常の製造法を用いてクリーム剤を調整した。

すなわちケトプロフェン、カルボキシビニルポリマー、アジピン酸ジイソプロピル、クロタミトン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、防腐剤を80℃にて加熱溶解し、マクロゴールを加え、10分間 した。精製水を強下に加え乳化させ1時間 した後40℃に冷却しトリエタノールアミンを加え緩やかに しケトプロフェン含有クリーム剤を得た。

20

【0025】

【表2】

比較例の処方

	配合量
ケトプロフェン	3
カルボキシビニルポリマー	1
アジピン酸ジイソプロピル	7
クロタミトン	1
グリセリン脂肪酸エステル	4
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル	3.5
防腐剤	適量
マクロゴール	3
トリエタノールアミン	2
精製水	残量

30

【0026】

【試験例1】

被験者6人の下腕部に2cm×2cmの範囲で実施例1、2、3を0.05g塗布し乾燥 固化させた。塗布後1、6、24時間後に被覆膜の欠損状態を調べた。「ほぼすべて被覆膜が残っていた」を－、「半分以上の範囲で被覆膜が残っていた」を＋、「半分以上の範囲で被覆膜がはがれ落ちた」を＋＋、「すべて被覆膜がはがれ落ちた」を＋＋＋として評価した。

40

その結果を表3に示す。

【0027】

【表3】

被膜強度試験

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
—	6	6	6
+	0	0	0
++	0	0	0
+++	0	0	0

【0028】

表3の結果より実施例1、2、3は24時間後においてもほぼ被覆膜は残存しており、本 10
発明の外用製剤は強固に被覆膜形成されていることが示された。

【0029】

【試験例2】

被験者4人の背部皮膚に実施例1のクリーム状製剤を10cm×7cmの範囲で膏体量1
．0g塗布し乾燥固化させた。塗布後1、2、4、8時間後血液を採取し、ケトプロフェ
ンの血中濃度を測定した。なお試験は通常生活中に行った。

1週間の休業後比較例1についても同様の試験を行った。

その結果を表4に示す。

【0030】

【表4】

20

ケトプロフェン血中濃度の推移

単位 (ng/mL)

	実施例 1	比較例
1時間	13.5	70.4
2時間	25.6	25.3
4時間	52.4	10.2
8時間	60.3	9.6

【0031】

30

実施例1のクリーム状製剤は被覆なしの比較例に比べ経皮吸収性持続効果が高いことが示
された。被覆した比較例は被覆なしの比較例よりも経皮吸収持続効果が高いことから、被
覆なしの比較例のクリーム剤の経皮吸収性持続効果の低減の原因は生活中的製剤の目減り
にあると考えられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 29/00

(72)発明者 藤井 尊

徳島県鳴門市鳴門町高島字南4 4 6 番地

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA07 BB31 CC05 CC18 DD37 DD47 DD50 EE02 EE03
EE04 EE06 EE09 EE11 EE22 EE23 EE58 FF02 FF05 FF07
FF12 FF16 FF17 FF29 FF35
4C084 AA17 MA28 MA63 NA03 NA05 NA20 ZA891
4C086 AA01 AA02 BC15 MA63 NA03 NA05 NA20 ZA89
4C206 AA01 AA02 FA31 MA02 MA05 MA83 NA03 NA05 NA20 ZA89

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.